

<https://helda.helsinki.fi>

Gastropareesin hermostimulaatiohoito

Punkkinen, Jari

2018

Punkkinen , J , Laine , M , Sirén , J , Koskenpato , J , Pikkarainen , S & Sallinen , V 2018 , ' Gastropareesin hermostimulaatiohoito ' , Duodecim , Vuosikerta. 134 , Nro 19 , Sivut 1925-1932 . < <https://www.duodecimlehti.fi/api/pdf/duo14551> >

<http://hdl.handle.net/10138/305708>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Jari Punkkinen, Mikael Laine, Jukka Sirén, Jari Koskenpato, Sampsa Pikkarainen ja Ville Sallinen

Gastropareesin hermostimulaatiohoito

Gastropareesilla tarkoitetaan hidastunutta mahalaukun tyhjenemistä ilman mahanporttia ahtauttavaa sairautta. Tavallisimmat gastropareesin muodot ovat idiopaattinen, diabeettinen ja gastroenterologiseen kirurgiaan liittyvä. Gastropareesiin voi liittyä pahoinvointia ja oksentelua, ja se voi johtaa toistuviin sairaalahoitoihin. Hyvää lääkehoitoa ei ole, mutta vaikeaa gastropareesia voidaan hoitaa mahalaukun hermostimulaatiolla, joka vähentää merkittävästi pahoinvointia ja oksentelua sekä sairaalahoitoja ja on kustannusvaikuttavaa kahden vuoden hoidon jälkeen. Pienessä suomalaisaineistossa potilaiden paino lisääntyi merkittävästi hoidon ansiosta. Hoidosta hyötyvien osuus on diabeettisen gastropareesin yhteydessä 55–58 % ja idiopaattisen 35–48 %. Kaikissa kaksoissokkotutkimuksissakaan hoidosta ei ole saatu tilastollisesti merkitsevää hyötyä. Hoito pitääkin kohdentaa vain potilaisiin, joiden tilanne on vaikein. Lisäksi oireita pitäisi mitata vakioituja kyselykaavakkeita käyttämällä ennen hoidon aloitusta ja sen aikana, jotta tehoa voidaan arvioida.

Mahalaukku jakautuu toiminnallisesti kahteen osaan, proksimaaliseen ja distaaliseen. Proksimaalinen mahalaukku toimii ruokavarastona ja säätelee mahalaukun sisäistä painetta. Distaalisen mahalaukun supistukset sekoittavat ja jauhavat mahalaukun sisältöä ja annostelevat sen pieninä erinä mahanportin läpi pohjukaissuoleen. Ison kaarteen ylä- ja keskikolmanneksen rajalla sijaitsevalta tahdistusalueelta lähtevät hitaat aallot säätelevät distaalisen mahan supistelua ja mahalaukun tyhjenemistä. Mahanpohjukan (fundus gastricus) tonus, mahalaukun lihassähkötöiminta, mahanportin sopen (antrum pyloricum) supistukset, mahanportin resistenssi, pohjukaissuolen motiliteetti ja duodenaalinen feedback (pohjukaissuolen takaisinkytkentä) voivat kukin häiriintyessään vaikuttaa gastropareesin syntyyn (1,2). Diabeettisessa gastropareesissa taustalla on autonominen neuropatia ja vaurio enteraalisen hermoston tahdistusta säätelevissä Cajalin soluissa (3). Hermotuksen vaurio voi syntyä myös mekaanisesti, kun mahahaavaa hoidetaan katkaisemalla kiertäjähermo (4). Idiopaattisen gastropareesin taustalla on arveltu 23 %:ssa tapauksista olevan virus-

infektion aiheuttama Cajalin solujen vaurio (5). Gastropareesin syitä esitetään **TAULUKKO 1**. Myös useat lääkkeet hidastavat mahalaukun tyhjenemistä (**TAULUKKO 2**).

TAULUKKO 1. Tavallisia gastropareesin syitä.

| |
|---|
| Idiopaattinen gastropareesi |
| Metaboliset ja endokriiniset |
| Diabetes |
| Raskaus |
| Hypotyreoosi |
| Uremia |
| Maksasairaudet |
| Skleroderma |
| Amyloidoosi |
| Gastroenterologiseen kirurgiaan liittyvät |
| Vagotomia |
| Roux-en-Y-anastomoosi |
| Psykogeeniset |
| Laihuushäiriö (anorexia nervosa) |
| Neurologiset |
| Parkinsonin tauti |
| Amyotrofinen lateraaliskleroosi |
| Infektiot |
| Sytomegalo- ja Herpes simplex -virusinfektiot |

TAULUKKO 2. Mahalaukun tyhjenemistä hidastavia lääkkeitä.

Inkretiinimimeettianalogit
Opioidit
Trisykliset masennuslääkkeet
Antikolinergit
Fentiatsiinit
Levodopa
Kalsineuriinin estäjät: siklosporiini
Kalsiumin estäjät
Sukralfaatti (besoaarimuodostus)
Synteettiset estrogeenit

Index), jota on käytetty gastropareesitutkimuksissakin (7).

Oleellista on sulkea pois mekaaninen aiheuma gastroskopian ja ohutsuolen magneettikuvauksen perusteella. Hidastunut mahalaukun tyhjeneminen voidaan todeta kaksoisotooppikuvauksella, jossa seurataan sekä kiinteän aineksen että nesteen poistumista mahalaukusta (1). Tutkimustyössä on käytetty myös ¹³C-oktaanihappohengitystestiä, jossa merkkiaine imeytyy pohjukaissuolesta, kulkeutuu maksaan ja hajoaa muodostaen hiilidioksidia, jonka poistumista voidaan seurata puhallusnäytteistä.

Gastropareesin diagnoosi

Gastropareesiin voi liittyä ylävatsaoireita, kuten vatsakipua, varhaista täyttymisen tunnetta, turvotusta, pahoinvointia ja oksentelua. Diabeettinen gastropareesi voi ilmetä myös hypoglykemia-alttiutena, kun ravinto ei kulje mahalaukusta eteenpäin ja pistetty insuliini alkaa jo vaikuttaa.

Oireet ovat kuitenkin epäspesifisiä, eikä niiden perusteella voida tehdä diagnoosia. Ylävatsaoireita voidaan silti arvioida validoidulla kyselykaavakkeella (Gastroparesis Cardinal Symptom Index, GCSI), joka soveltuu hyvin potilaiden seurantaan ja on vapaasti käytettävissä ei-kaupallisiin tarkoituksiin (TAULUKKO 3). Kyselyä ei tiettävästi ole vielä käytetty tutkimuksissa suomeksi käännettynä (6). GCSI sisältyy myös laajemmin vatsaoireita kartoittavaan PAGI-SYM-kyselyyn (Patient Assessment of Upper Gastrointestinal Symptom Severity

Gastropareesin hoito

Ruokavaliolla on keskeinen osuus potilaiden hoidossa, koska pienipartikkelisen aterian on osoitettu poistuvan mahalaukusta suuripartikkelista nopeammin (TAULUKKO 4). Lisäksi ruoan koostumus vaikuttaa etenemisnopeuteen, erityisesti rasvainen ruoka hidastaa mahalaukun tyhjenemisnopeutta. Ravitsemusterapeuttia kannattaa aina konsultoida (8).

Mahalaukun tyhjenemistä nopeuttavista lääkkeistä metoklopramidi lievittää gastropareesipotilaiden oireita parhaimmillaan noin 40 %. Keskushermostohaittavaikutusten vuoksi lääkettä ei suositella pitkäaikaiskäyttöön. Erytromysiinikin nopeuttaa mahalaukun tyhjenemistä, mutta näyttö oireiden lievittymisestä on ristiriitaista (9). Prukalopridi nopeuttaa terveiden verrokkien mahalaukun tyhjenemistä, ja yhdessä tutkimuksessa se vähensi pahoinvointia ja nopeutti gastropareesipotilaiden maha-

TAULUKKO 3. Gastropareesin oirekysely (Gastroparesis Cardinal Symptom Index). Kysymyksiin vastataan kahden viimeksi kuluneen viikon tilanteen perusteella.

| | Ei lainkaan | Hyvin lievä | Lievä | Keski-vaikea | Vaikea | Hyvin vaikea |
|---|-------------|-------------|-------|--------------|--------|--------------|
| 1. Pahoinvointi (pahoinvoiva olo, oksettava olo) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 2. Yökkääminen (yökkää kuin oksentaisi, mitään ei nouse ylös) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 3. Oksentaminen | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 4. Vatsan täyteys ja täysi olo | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 5. Ei pysty syömään normaalikokoista ateriaa | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 6. Liiallinen täyteys ja täysi olo ruokailun jälkeen | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 7. Ruokahaluttomuus | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 8. Vatsan turvotus (tunne kuin vaatteita pitäisi löysätä) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 9. Vatsa silmin nähdessä kookkaampi | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

TAULUKKO 4. Gastropareesipotilaan ruokavalio pähkinäkuoressa.

Kuusi pientä ateriala päivässä
Ei kuitulisää
Rasvaa alle 40 g päivässä
Hienonnetut ruoka-aineet
Nestemäiset täydennysravintovalmisteet

laukun tyhjenemistä (10). Greliinialologeista relamoreliinin on osoitettu nopeuttavan mahalaukun tyhjenemistä ja vähentävän ylävatsaoireita diabeettisessa gastropareesissa, mutta lääkettä ei ole vielä kaupallisesti saatavilla (11). Lisäksi pahoinvointilääkkeitä voidaan käyttää oireenmukaisena hoitona. Gastropareesiin hoitoon käytettyjä lääkkeitä esitetään **TAULUKKO 5**.

Osalla potilaista gastropareesin taustalla on mahanportin toimintahäiriö, joka voidaan todeta antroduodenaalimanometrialla. Botuliinia voi siis hyvin kokeilla gastropareesin hoidoksi. Toisaalta mahanporttiin ruiskutettu botuliini on nopeuttanut mahalaukun tyhjenemistä vain avoimissa tutkimuksissa, mutta kaksoissokkotutkimuksissa hyötyä ei ole voitu osoittaa (12). Kirurgista hoitoa käsittelevän katsauksen mukaan transpylorinen stentti, endoskooppinen pyloromyotomia ja kirurginen pylorusplastia voivat nopeuttaa mahalaukun tyhjenemistä, kun kyseessä on mahanportin toimintahäiriö (13). Joskus vaikeaa gastropareesia on hoidettu gastrektomialla, johon kuitenkin liittyy tietty komplikaatoriski, eivätkä potilaat yleensä tule oireettomiksi, vaan leikkauksen jälkeen esiintyy dumping-oireyhtymää ja muita vatsaoireita (13).

Ydinasiat

- ▶ Gastropareesilla tarkoitetaan hidastunutta mahalaukun tyhjenemistä ilman ahtauttavaa sairautta.
- ▶ Erotusdiagnoosissa on oleellista sulkea pois maha-suolikanavan ahtauman mahdollisuus.
- ▶ Tavallisimmat gastropareesin muodot ovat diabeettinen, idiopaattinen ja gastroenterologiseen kirurgiaan liittyvä.
- ▶ Hermostimulaattorihoidoa voidaan käyttää vaikean pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon, mutta se ei nopeuta mahalaukun tyhjenemistä.
- ▶ Avoimissa tutkimuksissa hoidosta hyötyn osuus on ollut 55–58 % diabeettisen ja 35–48 % idiopaattisen gastropareesin hoidossa.

Hermostimulaattorihoidon periaatteet

Varhaisimmissa tutkimuksissa hermostimulaatiolla pyrittiin jäljittelemään normaalia mahalaukun hidasaaltoaktiivisuutta (kolme kertaa minuutissa) ja käytettiin voimakasta impulssia. Tällä menetelmällä (low frequency stimulation) saatiin nopeutetuksi mahalaukun tyhjenemistä, mutta oireet eivät lievittyneet (14). Sen sijaan käyttämällä luontaista taajuutta tiheämpää taajuutta (12 kertaa minuutissa) ja heikompa impulssia mahalaukun tyhjene-

TAULUKKO 5. Gastropareesin lääkehoidon vaikutusmekanismit, annokset ja haittavaikutukset.

| | Vaikutusmekanismi | Annos | Haittavaikutukset |
|---------------------|--|---|---|
| Metoklopramidi | Prokineetti, dopamiiniantagonisti, ⁵ HT ₄ -reseptorin agonisti | 10–20 mg x 3 suun kautta 10–20 mg x 3 laskimoon | Ekstrapyramidaalioireet |
| Erytromysiini | Prokineetti, motiliinireseptori-agonisti | 250 mg x 2 suun kautta 1,5–3 mg/kg x 4 laskimoon | Pahoinvointi, oksentelu, vatsakouristukset, takyfylaksi |
| Prukalopridi | Prokineetti, ⁵ HT ₄ -reseptorinagonisti | 1–2 mg x 1 suun kautta | Päänsärky, pahoinvointi, vatsakipu, ripuli |
| Proklooriperatsiini | Pahoinvointiin, dopamiini-antagonisti | 5–10 mg x 3 suun kautta | Ekstrapyramidaalioireet |

minen ei nopeudu, mutta oireet lievittyvät tehokkaasti (high frequency stimulation) (15). Heikompi impulssi mahdollistaa myös pienemmän, implantoitavan pariston käytön.

Mahalaukun hermostimulaatioon tarkoitettuja pulssigeneraattoreita on saatavissa kaupallisesti. Kaksi hermostimulaattorin johtoa asetetaan avoleikkauksessa tai laparoskooppisesti mahalaukun etuseinään lihaskerrokseen tahdistusalueelle mahanportin sopen ja mahanrungon (corpus gastricum) rajalle noin 10 cm:n päähän mahanportista ja itse hermostimulaattori pienestä viillosta vatsanpeitteisiin. Seurantakäynnillä voidaan säätää impulssin voimakkuutta, taajuutta ja kesto. Hermostimulaation tarkkaa mekanismia ei tunneta, mutta sen on arveltu vaikuttavan afferenttien hermojen välityksellä sentraalisesti pahoinvointia vähentävästi. Mahalaukun tyhjeneminen ei sen sijaan nopeudu merkittävästi (16).

Hermostimulaatio vähentää ylivatsaoireita

Hermostimulaattorihoidosta on julkaistu useita avoimia potilastutkimuksia, niin takautuvia kuin seurantatutkimuksiakin. Niiden perusteella hermostimulaatio vähentää tilastollisesti merkitsevästi pahoinvointia ja oksentelua, korjaa ravitsemustilaa ja vähentää sairaalahoitojen tarvetta sekä parantaa elämänlaatua, muttei useimmiten merkittävästi nopeuta mahalaukun tyhjenemistä (**TAULUKKO 6**) (17–33). Koska oleellista on nimenomaan vähentää pahoinvointia ja oksentelua, on uusimpiin tutkimuksiin otettu mukaan myös potilaita, joilla ilmenee refraktorista pahoinvointia ja oksentelua ilman mahalaukun tyhjenemisen hidastumista (32,34). Hoito näyttää tehoavan paremmin diabeettiseen kuin idiopaattiseen gastropareesiin.

Kahdesta laajimmasta tutkimuksesta ensimmäiseen osallistui 214 potilasta, joista 146:lla oli idiopaattinen, 45:llä diabeettinen ja 23:lla gastroenterologisen kirurgian jälkeinen gastropareesi, ja toiseen 221 potilasta, joista 142:lla oli diabeettinen, 48:lla idiopaattinen ja 31:llä gastroenterologisen kirurgian jälkeinen gastropareesi (23,26). Kummassakin tutkimuksessa käytettiin samaa oirekyselykaavaketta (total

symptom score), jossa potilaat pisteyttivät asteikolla 0–4 seitsemän oiretta: oksentelu, pahoinvointi, varhainen kylläisyys, turvotus, aterian jälkeinen täyteyden tunne, epigastrinen kipu ja närästys.

Ensin mainitussa tutkimuksessa oirepisteet vähentyivät 19,4:stä 9,2:een (52,6 %) ja jälkimmäisessä 15,6:sta 10,9:ään (30,1 %). Kun tehokkaan hoidon kriteerinä on oirepisteiden puolittuminen, hyötyi hoidosta jälkimmäisessä 58 % diabeetikoista, 53 % gastroenterologisen kirurgian jälkeistä ja 48 % idiopaattista gastropareesia sairastavista.

Kolmannessa, laajassa 151 potilaan seurantatutkimuksessa, jossa 72:lla potilaalla oli diabeettinen ja 73:lla idiopaattinen gastropareesi, haluttiin arvioida hoidon tehoa yhdellä luvulla (31). Oirekyselyiden lisäksi potilaat arvioivat tehoa numeerisella asteikolla, jonka ääripäät olivat täydellinen oireiden lievittyminen (+7), ei muutosta (0) ja oireiden voimakas paheneminen (–7) (Clinical Patient Grading Assessment Scale, CPGAS). Seurannan päätyttyä CPGAS-luku oli $2,4 \pm 0,3$ eli merkittävästi parempi muutoksettomaan (0) lähtötilanteeseen nähden. Diabeetikoiden CPGAS-luku suureni 85 %:lla ja idiopaattista gastropareesia sairastavien 68 %:lla. Jos positiiviseksi vasteeksi asetettiin vähintään 4 CPGAS-pistettä eli vähintään kohtalainen oireiden lievittyminen, hyöty oli koko potilasjoukossa 43 %, diabeetikoilla 55 % ja idiopaattista gastropareesia sairastavilla 35 %.

Kaksoissokkotutkimuksissa oireet eivät ole aina lievittyneet

Hermostimulaattorihoidosta on tehty myös kuusi kaksoissokkotutkimusta, joissa hermostimulaattori oli vuoroin kytkettynä päälle ja pois päältä (**TAULUKKO 7**) (34–39). Näistä ensimmäisessä, jossa oli mukana sekä diabeettista että idiopaattista gastropareesia sairastavia, pahoinvointi ja oksentelu vähenivät merkittävästi kaksoissokkovaiheen aikana, kun stimulaattori oli päällä (34). Kahdessa tutkimuksessa, jotka tehtiin erikseen idiopaattista ja diabeettista gastropareesia sairastaville, ei voitu kuitenkaan osoittaa tilastollisesti merkitsevää oireiden vähenemistä 3 kk kestäneen kaksoissokkovaiheen

TAULUKKO 6. Gastropareesin hermostimulaatiohoitoa käsitteleviä avoimia tutkimuksia (17–33).

| Potilaiden lukumäärä (diabeetikot) | Kesto (kk) | Mahalaukun tyhjenemisnopeus (p) | Mitattu oire tai muuttuja | Oireen tai muuttujan arviointi | Paras usean tai yhden oireen lievittyminen (p) | Viite |
|------------------------------------|------------|---------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|--|-------|
| 38 (9) | 12 | Ei merkitsevä | Pahoinvointi Oksentelu | Viikoittainen esiintyvyys | < 0,0005 < 0,002 | (17) |
| 12 (3) | 60 | Ei merkitsevä | 6 oiretta | Pisteytys 0–10 | < 0,01 | (18) |
| 55 (39) | 12 | Ei merkitsevä | 7 oiretta | Pisteytys 0–5 | < 0,05 | (19) |
| 16 (0) | 12 | Ei merkitsevä | 6 oiretta Elämänlaatu | Pisteytys 0–5 | < 0,05 < 0,05 | (20) |
| 17 (17) | 12 | < 0,05 | Pahoinvointi | Viikoittainen esiintyvyys | < 0,05 | (21) |
| 29 (24) | 20 | < 0,01 | Painoindeksi | – | 0,006 ¹ | (22) |
| 214 (146) | 48 | Ei merkitsevä | 7 oiretta Elämänlaatu | Pisteytys 0–4 | < 0,001 < 0,005 | (23) |
| 63 (38) | 12 | Ei merkitsevä | 7 oiretta | Pisteytys 0–4 | < 0,001 | (24) |
| 19 (10) | 9,5 | Ei merkitsevä | 6 oiretta Elämänlaatu | Pisteytys 0–5 | < 0,01 Ei merkitsevä | (25) |
| 221 (142) | 56 | 0,05 | 7 oiretta Sairaalahoitot | Pisteytys 0–4 | < 0,001 < 0,05 ² | (26) |
| 95 (33) | 9 | Ei merkitsevä | 5 oiretta | Pisteytys 0–4 | < 0,001 | (27) |
| 17 (9) | 14 | – | 4 oiretta | Pisteytys 0–5 | 0,0024 | (28) |
| 25 (15) | 6 | – | 15 oiretta Elämänlaatu | Pisteytys 0–3 | < 0,01 < 0,01 | (29) |
| 79 (43) | 12 | – | 9 oiretta | Pisteytys 0–4 | < 0,001 | (30) |
| 151 (72) | 17 | – | 13 oiretta | Pisteytys 0–5 | < 0,05 | (31) |
| 33 ⁴ (33) | 48 | – | 5 oiretta | Pisteytys 0–4 | 0,002 | (32) |
| 14 (11) | 43 | – | Paino | – | < 0,01 ³ | (33) |

¹ Painoindeksin suureneminen² Sairaalahoitojen väheneminen³ Painon lisääntyminen⁴ 12 potilaalla gastropareesi, muilla refraktorinen pahoinvointi ja oksentelu

aikana (36,37). Näissäkin tutkimuksissa potilaat voivat merkittävästi paremmin avoimena jatkuneen, 12 kk kestäneen seurantajakson päätyttyä verrattuna lähtötilanteeseen. Diabeettista gastropareesia sairastavien viikoittainen oksentelu vähentyi 78 % ja idiopaattista sairastavien 87 %.

Viimeisin kaksoissokkoutettu tutkimus on julkaistu vasta abstraktina vuonna 2016 (34). Siinä oli mukana 172 potilasta, joilla oli refraktorista pahoinvointia ja oksentelua ja oireiden kesto oli ollut keskimäärin $5,1 \pm 5,9$ vuotta. Näistä potilaista 133:lla oli diabeettinen, idiopaattinen tai kirurgiaan liittyvä gastropareesi, muiden mahalaukun tyhjeneminen oli normaalia. Tutkimuksessa todettiin gastropareesipotilaiden merkittävä kokonaisuirepisteiden

pienentyminen ja pahoinvoinnin väheneminen, kun tahdistinhoito oli päällä. Muidenkin potilaiden oireet lieventyivät.

Viiteen kaksoissokkoutetutkimukseen ja 185 potilaaseen perustuvan meta-analyysin mukaan oirepisteet näyttävät pienentyneen kaksoissokkoutetustikin annetun tahdistinhoidon aikana, mutta eivät merkitsevästi ($p = 0,15$) (34–38,40). Tutkijat päätyivät suosittelemaan hermostimulaatiohoitoa ensisijaisesti potilastutkimusten yhteydessä. Toisessa 21 tutkimuksen meta-analyysissä, jossa olivat mukana suurimmat kolme kaksoissokkoutetutkimusta, katsottiin, että hermostimulaatiohoidosta on positiivista näyttöä, mutta tarvittaisiin konsensus potilaiden valinnasta ja seurannasta (35,37,38,41). Oman näkemyksemme mukaan

TAULUKKO 7. Gastropareesin hermostimulaatiohoitoa käsittelevät kaksoissokkotutkimukset (34–39).

| Potilaiden lukumäärä (diabeetikot) | Kesto (kaksois-sokkona) | Mahalaukun tyhjenemisnopeus (p), avoin vaihe | Mitattu oire tai muuttuja | Oireen tai muuttujan arviointi | Oireen tai oireiden lievittyminen (p), tahdistin päällä vs pois päältä | Oireen tai oireiden lievittymisen (p), avoin vaihe | Viite |
|------------------------------------|-------------------------|--|--|-----------------------------------|--|--|-------------------|
| 33 (17) | 12 kk (2 kk) | 2 h, < 0,05 4 h, ei merkitsevä | 6 oiretta Viikoittainen oksentelu | Pisteytys 0–4 Esiintymistiheys | Ei merkitsevä < 0,05 | < 0,05 | (35) |
| 7 (7) | (2 kk) | – | 4 oiretta Pohjukaissuolen stimulaatio | Pisteytys 0–3 VAS-mittari 1–10 | Ei merkitsevä Ei merkitsevä | < 0,05 | (36) |
| 55 (55) | 12 kk (3 kk) | 2 h, < 0,001 4 h, < 0,001 | 7 oiretta Viikoittainen oksentelu | Pisteytys 0–4 Esiintymistiheys | Ei merkitsevä Ei merkitsevä | < 0,001 < 0,001 | (37) |
| 32 (0) | 12 kk (3 kk) | 2 h, = 0,016 4 h, < 0,001 | 7 oiretta Viikoittainen oksentelu | Pisteytys 0–4 Esiintymistiheys | Ei merkitsevä Ei merkitsevä | < 0,05 < 0,001 | (38) |
| 58 (13) | (8 päivää) | 2 h, ei merkitsevä 4 h, ei merkitsevä | 6 oiretta | Pisteytys 0–4 | Ei merkitsevä | – | (39) |
| 172 | 9 kk (8 kk) | – | Oksentelu | Esiintymistiheys < 0,009 | – | – | (34) ¹ |

VAS = visual analogue scale

¹133 potilaalla gastropareesi ja muilla refraktorinen oksentelu ja pahoinvointi

lyhyet kaksoissokkotutkimukset voivat olla vaikeasti tulkittavia, koska hermostimulaattorihoidon täysi vaste oireisiin saadaan vasta pidemmän ajan kuluessa ja vastaavasti oireet palaavat esimerkiksi tahdistimen toimintahäiriön myötä vasta asteittain.

Vaikutus mahalaukun tyhjenemiseen

Vain kolmessa tässä katsauksessa käsittelemisemme avoimista tutkimuksista todettiin tilastollisesti merkitsevä mahalaukun tyhjenemisen nopeutuminen hermostimulaattorihoidon aikana (21,22,26). Näistä suurimpaan osallistui 221 potilasta, joista kuitenkin vain 119:ltä tutkittiin mahalaukun tyhjenemisnopeus (26). Tässä potilasjoukossa koeaterian neljän tunnin retentio-osuus pienentyi lähtötilanteen noin 37 %:sta noin 30 %:iin.

Myös yhdessä kaksoissokkotyössä retentio-osuus pieneni merkitsevästi neljän tunnin kuluessa 46,5 %:sta 20,5 %:iin (22). Toisessa kaksoissokkotyössä koeaterian retentio-osuus

pienentyi merkittävästi vain kahden tunnin kuluessa, 63,5 %:sta 49 %:iin, mutta neljän tunnin kuluttua ero ei ollut enää merkitsevä (38). Uusimmissa hermostimulaation tehoa koskevista tutkimuksista mahalaukun tyhjenemisnopeutta ei ole mitattu enää lainkaan, koska sillä ei katso- ta olevan oleellista merkitystä oireiden lievittymisen kannalta (28–34).

Elämänlaatu, ravitsemustila, sairala- hoitojen tarve, kustannukset

Hermostimulaatiohoito parantaa elämänla- tua, erityisesti fyysistä toimintakykyä ja psyyk- kistä hyvinvointia SF36-kyselyllä arvioituna (20,21,25,37,38,41). Sairalahoitopäivien tar- ve hermostimulaattorin asentamisen jälkeise- nä vuotena on vain 0–31 % verrattuna hoitoa edeltävään vuoteen (20,26,32,37,41). Lisä- ravitsemuksen ja enteraalisen ravitsemuksen tarve vähenee niin ikään merkittävästi (18). Diabeetikoiden parantunut glukoositasapaino voidaan osoittaa merkittävästi pienentyneenä HbA_{1c}-arvona (21). Hermostimulaattorin hin-

ta on noin 13 000 euroa, ja laitteen asennus sairaalahoitoineen ja seurantakäynteineen maksaa noin 19 500 euroa. Tanskalaistutkimuksen perusteella hoito on kustannusvaikuttavaa kahden vuoden jälkeen, mikä johtuu erityisesti sairaalahoidon tarpeen vähentymisestä (32).

Kokemukset Suomesta

Hiljattain julkaistiin tulokset suomalaisista 14 gastropareesipotilaasta (11 diabeetikkoa, kaksi kirurgiaan liittyvää ja yksi idiopaattinen gastropareesi), joille asennettiin hermostimulaattori vuosina 2007–2015 (33). Suomessa hermostimulaattorihoidon edellytys on isotooppikuvauksella varmennettu, lääkehoitoon reagoimaton, toistuvia sairaalahoitoja vaativa gastropareesi. Yhdentoista potilaan oireet lievittyivät (79 %), näistä kahdeksan huomattavasti ja kolmen osittain. Oireiden arvioinnissa ei kuitenkaan käytetty oirepisteitä. Paino lisääntyi seuranta-aikana keskimäärin 5,1 kg lähtötilanteeseen verrattuna. Neljälle potilaalle tehtiin yhteensä viisi uusintaleikkausta, jotka kaikki olivat pariston vaihtoja. Yhdellä potilaalla esiintyi vaivan tunnetta pariston seudussa, mutta muita kirurgisia komplikaatioita ei esiintynyt.

Haitat ja ennuste

Ainoastaan yhdessä 72 potilaan aineistossa kuvattiin 2,7 %:n kuolleisuus 30 päivän seurannassa, kun vaikeaa gastropareesia hoidettiin hermostimulaattorilla. Vastaavasti suoraan gastrektomialla hoidettujen 31 potilaan joukossa kuolleisuus oli 3 % (42). Tavallisimpia haittoja ovat paristotaskun infektoituminen ja

tahdistinjohtojen irtoaminen. Haittavaikutusten yleisyys on eri tutkimuksissa ollut 5–14 % (20,35,37,38,41). Hermostimulaattorin saaneiden gastropareesipotilaiden kuolleisuudessa ei 30 kuukauden seurannassa todettu tilastollisesti merkitsevää eroa verrattuna potilaisiin, jotka hoidettiin ilman sitä (23). Huonoin uloonjäämisennuste (85 %) oli kuitenkin niillä diabeetikoilla, jotka eivät saaneet hermostimulaattoria (23).

Lopuksi

Hermostimulaattori voi tulla kyseeseen vaikean gastropareesin hoitona, kun potilas joutuu toistuvasti sairaalahoitoon pahoinvoinnin, oksentelun ja heikentyneen ravitsemustilan takia. Diabeettisen gastropareesin osalta tulokset ovat parempia kuin idiopaattisen tai kirurgiaan liittyvän. Teho on huonompi, kun oireisto painottuu vatsakipuun, joten hoitoon ei kannata ohjata pitkäaikaista, epäselvää ylävatsakipua potevia. Myös opioidien tarve on tutkimuksissa ennustanut huonoa vastetta.

Näyttö hoidon hyödyllisyydestä on kaksois-sokkotutkimuksissa ollut ristiriitaista, joten hoitoon otettavat potilaat kannattaa valikoida tarkkaan. Toisaalta hoito näyttää olevan veraten turvallista. Tutkimusnäytön perusteella refraktorisesta pahoinvoinnista ja oksentelusta kärsivät potilaatkin saattaisivat hyötyä hoidosta, vaikka gastropareesia ei olisikaan osoitettu. Jotta hoidon tehoa voidaan arvioida, olisi tärkeä käyttää oireiden mittaamisessa oirekyselyjä seurantakäyntien yhteydessä. Myös painon kehitys ja sairaalahoitopäivien lukumäärä ovat hyviä, objektiivisia tehon mittareita. ■

SUMMARY

Gastric electric stimulation for gastroparesis

Gastroparesis is defined as delayed gastric emptying in the absence of mechanical obstruction. Common forms of gastroparesis are diabetic, idiopathic, and postsurgical. Gastroparesis is often associated with symptoms such as nausea and vomiting, and it may lead to frequent hospitalizations. Severe cases may be treated with gastric electrical stimulation (GES). In open studies, GES reduces nausea and vomiting and hospital admissions, and is cost-effective after two years of therapy. In a Finnish study, GES significantly increased body weight in patients with gastroparesis. Depending on criteria, about 55–58% of diabetic patients and 35–48% of patients with idiopathic gastroparesis benefit from GES.

KIRJALLISUUTTA

1. Pasricha P, Parkman H. Gastroparesis, definition and diagnosis. *Gastroenterol Clin N Am* 2015;44:1–7.
2. Tack J, Carbone F, Rotondo A. Gastroparesis. *Curr Opin Gastroenterol* 2015;31:499–505.
3. Koch K, Calles-Escandón J. Diabetic gastroparesis. *Gastroenterol Clin N Am* 2015;44:39–57.
4. Quigley E. Other forms of gastroparesis. *Gastroenterol Clin N Am* 2015;44:69–81.
5. Parkman H. Idiopathic gastroparesis. *Gastroenterol Clin N Am* 2015;44:59–68.
6. Revicki D, Rentz A, Dubois D, ym. Development and validation of a patient-assessed gastroparesis symptom severity measure: the Gastroparesis Cardinal Symptom Index. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:141–50.
7. Rentz AM, Kahrilas P, Stanghellini V, ym. Development and psychometric evaluation of the patient assessment of upper gastrointestinal symptom severity index (PAGI-SYM) in patients with upper gastrointestinal disorders. *Qual Life Res* 2004;13:1737–49.
8. Olausson E, Störsrud S, Grundin H, ym. Small particle size diet reduces upper gastrointestinal symptoms in patients with diabetic gastroparesis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2014;109:375–38.
9. Acosta A, Camilleri M. Prokinetics in gastroparesis. *Gastroenterol Clin N Am* 2015;44:97–111.
10. Carbone F, Rotondo A, Andrews C, ym. A controlled cross-over trial shows benefit of prucalopride for symptom control and gastric emptying in gastroparesis. *United Eur Gastroenterol J* 2015;3:561–71.
11. Lembo A, Camilleri M, McCallum R, ym. Relamorelin reduces vomiting frequency and severity and accelerates gastric emptying in adults with diabetic gastroparesis. *Gastroenterology* 2016;151:87–96.
12. Clarke JO, Snape WJ. Pyloric sphincter therapy botulinum toxin, stents, and Pyloromyotomy. *Gastroenterol Clin N Am* 2015;44:127–36.
13. Sarosiek I, Davis B, Eichler E, McCallum RW. Surgical approaches to treatment of gastroparesis, gastric electrical stimulation, pyloroplasty, total gastrectomy and enteral feeding tubes. *Gastroenterol Clin N Am* 2015;44:151–67.
14. Lin Z, Forster J, Sarosiek I, ym. Treatment of gastroparesis with electrical stimulation. *Dig Dis Sci* 2003;48:837–48.
15. Sobocki J, Thor PJ, Krolczyk G. High frequency electrical stimulation of the stomach is more effective than low frequency pacing for the treatment of postoperative functional gastric stasis in humans. *Neuromodulation* 2003;6:254–77.
16. McCallum RW, Dusing RW, Sarosiek I, ym. Mechanisms of symptomatic improvement after gastric electrical stimulation in gastroparetic patients. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:161–7.
17. Abell TL, Van Cutsem E, Abrahamsson H, ym. Gastric electrical stimulation in intractable symptomatic gastroparesis. *Digestion* 2002;66:204–12.
18. Abell T, Lou J, Tabbaa M, ym. Gastric electric stimulation for gastroparesis improves nutritional parameters at short, intermediate, and long-term follow-up. *JPEN* 2003;27:277–81.
19. Forster J, Sarosiek I, Lin Z, ym. Further experience with gastric stimulation to treat drug refractory gastroparesis. *Am J Surg* 2003;186:690–5.
20. McCallum RW, Lin Z, Wetzel P, ym. Clinical response to gastric electrical stimulation in patients with postsurgical gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:49–54.
21. van der Voort IR, Becker JC, Dietl KH, ym. Gastric electrical stimulation results in improved metabolic control in diabetic patients suffering from gastroparesis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005;113:38–42.
22. Mason RJ, Lipham J, Eckerling G, ym. Gastric electric stimulation an alternative surgical therapy for patients with gastroparesis. *Arch Surg* 2005;140:841–6.
23. Anand C, Al-Juburi A, Familoni B, ym. Gastric electrical stimulation is safe and effective: a long-term study in patients with drug-refractory gastroparesis in three regional centers. *Digestion* 2007;75:83–9.
24. Lin Z, Hou Q, Sarosiek I, ym. Association between changes in symptoms and gastric emptying in gastroparetic patients treated with gastric electrical stimulation. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20:464–70.
25. McKenna D, Beverstein G, Reicherfelder M, ym. Gastric electrical stimulation is an effective and safe treatment for medically refractory gastroparesis. *Surgery* 2008;144:566–72.
26. McCallum RW, Lin Z, Forster J, ym. Gastric electrical stimulation improves outcomes of patients with gastroparesis up to 10 years. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:314–9.
27. Lahr CJ, Griffith J, Supramony C, ym. Gastric electrical stimulation for abdominal pain in patients with gastroparesis. *Am Surg* 2013;79:457–64.
28. O'Loughlin PM, Gilliam AD, Shaban F, ym. Pre-operative gastric emptying time correlates with clinical response to gastric electrical stimulation in the treatment of gastroparesis. *Surgeon* 2013;11:134–40.
29. Ross J, Masrur M, Gonzalez-Heredia R, ym. Effectiveness of gastric neurostimulation in patients with gastroparesis. *JSL* 2014;18:DOI: 10.4293/JSL.2014.00400.
30. Brody F, Zettervall SL, Richards NG, ym. Follow-up after gastric electrical stimulation for gastroparesis. *J Am Coll Surg* 2015;220:57–63.
31. Heckert J, Sankinen A, Hughes WB, ym. Gastric electrical stimulation for refractory gastroparesis: a prospective analysis of 151 patients at a single center. *Dig Dis Sci* 2016;61:168–75.
32. Klinge M, Rask P, Mortensen LS, ym. Early assessment of cost-effectiveness of gastric electrical stimulation for diabetic nausea and vomiting. *J Neurogastroenterol Motil* 2017;23:541–9.
33. Laine M, Sirén J, Koskenpato J, ym. Outcomes of high-frequency gastric electric stimulation for the treatment of severe, medically refractory gastroparesis in Finland. *Scand J Surg* 2018;107:124–9.
34. Ducroté P, Coffin B, Mathieu N, ym. Gastric electrical stimulation (GES) for refractory vomiting: results of a prospective multicenter double-blinded randomized controlled cross-over trial. *United Eur Gastroenterol J* 2016;4(Suppl 5):A41.
35. Abell T, McCallum R, Hocking M, ym. Gastric electrical stimulation for medically refractory gastroparesis. *Gastroenterology* 2003;125:421–8.
36. Frøkjær JB, Eskjær N, Rask P, ym. Central neuronal mechanisms of gastric electrical stimulation in diabetic gastroparesis. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:1066–75.
37. McCallum R, Snape W, Brody F, ym. Gastric electrical stimulation with enterra therapy improves symptoms from diabetic gastroparesis in a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:947–54.
38. McCallum RW, Sarosiek I, Parkman HP, ym. Gastric electrical stimulation with Enterra therapy improves symptoms of idiopathic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25:815–23.
39. Abell TL, Johnson WD, Kedar A, ym. A Double-masked, randomized, placebo-controlled trial of temporary endoscopic mucosal gastric electrical stimulation for gastroparesis. *Gastrointest Endosc* 2011;74:496–503.
40. Levinthal DJ, Bielefeldt K. Systematic review and meta-analysis: Gastric electrical stimulation for gastroparesis. *Auton Neurosci* 2017;202:45–55.
41. Lal N, Livemore S, Dunne D, Khan I. Gastric electrical stimulation with the enterra system: a systematic review. *Gastroenterol Res Pract* 2015;2015:762972.
42. Zehetner J, Ravari F, Ayazi S, ym. Minimally invasive surgical approach for the treatment of gastroparesis. *Surg Endosc* 2013;27:61–6.

JARI PUNKKINEN, LT, osastonylilääkäri
HUS Porvoon sairaala, sisätautien yksikkö

MIKAEL LAINE, LT, erikoislääkäri
HUS Porvoon sairaala, kirurgian yksikkö

JUKKA SIRÉN, LKT, hallinnollinen ylilääkäri

SAMPISA PIKKARAINEN, LT, erikoislääkäri

VILLE SALLINEN, dosentti, erikoislääkäri
HYKS Vatsakeskus

JARI KOSKENPATO, LT, erikoislääkäri
Lääkärikeskus Aava, Helsinki

SIDONNAISUDET

Jari Punkkinen: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Allergan, Biocodex, Tillots)

Mikael Laine ja Jukka Sirén: Ei sidonnaisuuksia

Sampsa Pikkarainen: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Tillots, Shire, MSD), muut sidonnaisuudet (Osakas Omapartners Oy)

Ville Sallinen: Apuraha (Vatsatautien tutkimussäätiö, Mary och Georg Ehrnrooth's stiftelse, Suomen Gastroenterologiyhdistys ry, Martti I. Turusen muistosäätiön yhdistys, Suomen kirurgiyhdistys, HYKS VTR-rahoitus), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Vantaan Kaupunki, Suomen Gastroenterologiyhdistys ry, Novartis, Helsingin yliopisto), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Astellas)

Jari Koskenpato: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (MSD, Tillots, Verman, Biocodex)